

Administración de plasma convaleciente a pacientes con COVID-19: un ensayo clínico de Paraguay

Administration of convalescent plasma to patients with COVID-19: A clinical trial from Paraguay

Rossana Llanes-Romero¹ , Natalia Casal¹ , Ignacio Ortiz-Galeano¹ , Fátima Soledad Ovando¹ , Ariel Fretes-Ruiz¹ , Santiago Báez¹ , Elías Jara-Ruiz¹ , Alejandro Duarte-Viveros¹ , Anthon Torres-Romero¹ , Iván Barrios¹ , Julio Torres¹ 

RESUMEN

Introducción: durante la pandemia de “gripe española” de 1918, se introdujo el uso de plasma obtenido de individuos convalecientes como posible tratamiento para los pacientes afectados por la enfermedad. Este paradigma puede extrapolarse al contexto de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 y la enfermedad conocida como COVID-19. Los individuos que superen esta enfermedad podrían representar la clave de una terapia basada en la administración de plasma hiperinmune a los pacientes infectados, en particular a aquellos con factores pronósticos de agravamiento. **Objetivo:** este estudio pretendía demostrar el beneficio del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 en cuanto a su evolución y pronóstico, teniendo en cuenta las características clínicas de la enfermedad. **Metodología:** se trató de un ensayo clínico controlado y aleatorizado. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para formar parte de los grupos experimental o control. El grupo experimental estuvo constituido por pacientes con COVID-19 internados en el Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, independientemente de la gravedad de su cuadro clínico, que recibieron 200 ml de plasma convaleciente durante los días 1 y 2 de internación. El grupo control estuvo constituido por pacientes con COVID-19 internados en el Hospital de Clínicas con tratamiento convencional, de acuerdo al protocolo vigente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. Se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson para establecer asociaciones entre las variables estudiadas y se calcularon odds ratios con intervalos de confianza. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. **Resultados:** un total de 124 pacientes fueron incluidos en el estudio y aleatorizados en una proporción 1:1, resultando 62 y 62 pacientes en los grupos experimental y control, respectivamente. La mediana de edad de los pacientes del grupo experimental fue de 59 años y el 51,6% eran hombres. La mayoría de los pacientes de ambos grupos fueron diagnosticados de COVID-19 crítico (51,6% en el grupo experimental y 45,1% en el grupo de control). La tasa de mortalidad global en el grupo de control fue del 25,8% y la del grupo experimental del 32,3%, respectivamente. No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre la administración de plasma convaleciente y los resultados clínicos [$p=0,277$, OR 95%=1,3 (0,6-2,9)]. **Conclusiones:** no se encontraron diferencias significativas en los resultados clínicos entre los pacientes tratados con plasma de convalecencia con altos niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y los que recibieron tratamiento convencional.

Palabras clave: COVID-19, plasma convaleciente, mortalidad, ensayo controlado aleatorizado.

ABSTRACT

Introduction: During the “Spanish flu” pandemic of 1918, the use of plasma obtained from convalescent individuals was introduced as a potential treatment for patients affected by the disease. This paradigm can be extrapolated to the context of the pandemic caused by SARS-CoV-2 virus and the disease known as COVID-19. Individuals who overcome this disease could represent the key to therapy based on the administration of hyperimmune plasma to infected patients, particularly to those with prognostic factors of aggravation. **Objective:** This study aimed to prove the benefit of convalescent plasma treatment in patients with COVID-19 in terms of their evolution and outcome, taking into account the clinical characteristics of the disease. **Methodology:** This was a randomized controlled clinical trial. Patients were randomized 1:1 to be part of the experimental or control groups. The experimental group consisted of patients with COVID-19 who were hospitalized at the Hospital de Clínicas of the Universidad Nacional de Asunción, regardless of the severity of their clinical condition, and who received 200 ml of convalescent plasma during days 1 and 2 of their hospitalization. The control group consisted of patients with COVID-19 who were hospitalized at the Hospital de Clínicas with conventional treatment, according to the current protocol of the Ministry of Public Health and Social Welfare of Paraguay. Pearson’s chi-square

Autor correspondiente:

Julio Torres. Correo electrónico: jtorales@fcmuna.edu.py

Conflicto de intereses:

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

Rossana Llanes-Romero, Natalia Casal, Ignacio Ortiz-Galeano, Fátima Soledad Ovando, Ariel Fretes-Ruiz, Santiago Báez, Elías Jara-Ruiz, Alejandro Duarte-Viveros: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados y conclusiones, revisión crítica del manuscrito. Anthon Torres-Romero, Iván Barrios, Julio Torres: análisis e interpretación de los resultados y conclusiones, revisión crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito.

Financiamiento: Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de Paraguay (Proyecto de Investigación PINV20-140).

Editora responsable:

María Isabel Rodríguez

Histórico:

Recibido: 06-10-2023
Aceptado: 27-12-2023

Periodo de publicación:

Set-Dic 2023

Licencia de uso:

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons.



¹ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay.

test was used to establish associations between the variables studied, and odds ratios was calculated with confidence intervals. Statistical significance was set at $p < 0.05$. **Results:** A total of 124 patients were included in the study and randomized at a 1:1 ratio, resulting in 62 and 62 patients in the experimental and control groups, respectively. The median age of the patients in the experimental group was 59 years and 51.6% were men. The majority of the patients in both groups were diagnosed with critical COVID-19 (51.6% in the experimental group and 45.1 % in the control group). The overall mortality rates in the control group was 25.8 % and that in the experimental group was 32.3%, respectively. No statistically significant association was found between convalescent plasma administration and clinical outcomes [$p = 0.277$, 95% OR=1.3 (0.6-2.9)]. **Conclusions:** No significant differences were found in clinical outcome between patients treated with convalescent plasma with high levels of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies and those who received conventional treatment.

Keywords: COVID-19, convalescent plasma, mortality, randomized controlled trial.

INTRODUCCIÓN

Durante la pandemia de la “gripe española” de 1918, se introdujo la idea de emplear plasma obtenido de individuos convalecientes como un potencial tratamiento en pacientes afectados por la enfermedad. Este enfoque innovador promovió una estrategia emergente para el manejo de dicha afección. Se propuso una inmunoterapia a través de una gammaglobulina conocida como “inmunoterapia intravenosa hiperinmune”, que contenía elevados niveles de anticuerpos específicos contra el virus de la gripe, extraídos del plasma de individuos recuperados. Este tratamiento demostró la capacidad de estos anticuerpos para ejercer un efecto protector contra los virus A y B de la gripe en pacientes infectados, especialmente aquellos con complicaciones severas (1,2).

Este paradigma puede extrapolarse al contexto de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 y a la enfermedad conocida como COVID-19. Los individuos que superan esta enfermedad podrían representar la clave para una terapia basada en la administración de plasma hiperinmune a pacientes infectados, particularmente aquellos con factores pronósticos de agravamiento (3).

Este enfoque se fundamenta en un principio inmunológico básico. Cuando una persona se enfrenta a una enfermedad viral, como en el caso del virus SARS-CoV-2 y el COVID-19, genera anticuerpos como parte de su respuesta defensiva. Una vez recuperados, el plasma de estos individuos convalecientes contiene anticuerpos neutralizantes capaces de combatir el virus. Aunque no todos los anticuerpos exhiben esa capacidad neutralizante, como ocurre en enfermedades como la hepatitis C o el VIH, existen evidencias que respaldan su eficacia en pandemias como la gripe o coronavirus anteriores,

como el SARS-CoV de 2003, donde se utilizó esta técnica con resultados alentadores (1-3).

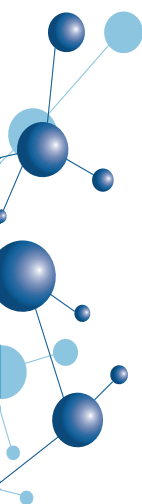
La extracción del plasma se realiza tras el período agudo de la enfermedad, aproximadamente 14 días después, cuando la concentración de anticuerpos es más elevada. Este plasma obtenido se administra a pacientes con COVID-19 como parte de una inmunoterapia pasiva. Dado que estos pacientes aún no han desarrollado sus propios anticuerpos, estos se les suministran a través del plasma hiperinmune de individuos previamente curados (4,5).

Un requisito fundamental para los donantes es la confirmación de su curación de COVID-19, demostrada por al menos dos resultados negativos en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), además de cumplir con los criterios estándar para donar sangre o plasma. Asimismo, es crucial que los donantes hayan generado una cantidad significativa de anticuerpos, lo que implica la selección de aquellos con la mayor concentración posible, ya que una mayor dosis se correlaciona con un efecto terapéutico superior (1,3,6).

El plasma de convalecientes suele considerarse cuando no existen medicamentos específicos o vacunas disponibles para tratar emergencias infecciosas. Un metaanálisis realizado por Mair-Jenkins et al. mostró una reducción en la mortalidad después de la administración de múltiples dosis de plasma de convalecientes en pacientes con infecciones respiratorias severas, sin presentar eventos adversos o complicaciones posteriores al tratamiento (6). Otro metaanálisis, llevado a cabo por Luke et al., identificó ocho estudios que incluyeron a 1703 pacientes con neumonía por la gripe española de 1918, quienes recibieron infusión de productos sanguíneos de convalecientes de influenza. Este análisis reveló una reducción absoluta del 21% (IC 95%: 15–27; $p < 0.001$) en la tasa de mortalidad sin un riesgo significativo de sesgo (7).

Estos resultados previos han propiciado el empleo del plasma de pacientes convalecientes en el tratamiento de la pandemia por SARS-CoV-2, especialmente en China. No obstante, los detalles completos sobre el proceso, las dosis, la eficacia y la seguridad no han sido reportados exhaustivamente. Según el Departamento de Enfermedades Infecciosas de Pekín, se proporcionó terapia con plasma de convalecientes a 245 pacientes con COVID-19, y 91 de ellos mostraron mejoría clínica de los síntomas (8). Esta información se consideró prometedora en términos de reducción de la carga viral y un perfil de seguridad satisfactorio.

A pesar de la falta de evidencia concluyente, algunos grupos de investigación sugieren la aplicación de esta inmunoterapia en casos graves de una enfermedad para la cual no existe un tratamiento debidamente



investigado. No obstante, resaltan la necesidad de requisitos técnicos relacionados con la operatividad de los bancos de sangre y las pruebas de laboratorio de virus. El ideal sería obtener un preparado estéril con una concentración de anticuerpos efectiva. Sin embargo, este objetivo aún se encuentra lejos de alcanzarse.

Con base en lo anterior, esta investigación buscó comprobar el beneficio del tratamiento con plasma convaleciente a pacientes con COVID-19 en términos de su evolución y desenlace, tomando en cuenta las características clínicas de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Diseño y muestreo

Este fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado (9), realizado entre diciembre de 2020 y octubre de 2021 en el Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

El grupo experimental consistió en pacientes con COVID-19, internados en el Hospital de Clínicas, sin importar la gravedad de su condición clínica, quienes recibieron tratamiento con plasma convaleciente, según el siguiente procedimiento: una vez confirmado el diagnóstico de COVID-19 mediante pruebas de laboratorio de RT-PCR, sin considerar la gravedad de la enfermedad ni si requerían asistencia respiratoria mecánica, los pacientes de este grupo fueron sometidos a la administración diaria de 200 ml de plasma convaleciente durante los días 1 y 2 de su internación. En total, cada paciente recibió 400 ml de plasma

convaleciente con altas concentraciones de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2, sin llevar a cabo la cuantificación de anticuerpos neutralizantes en este estudio. Se consideró la compatibilidad ABO para llevar a cabo la transfusión. Los pacientes fueron monitoreados diariamente desde su ingreso hasta su desenlace, además de durante 60 minutos después de la administración del plasma, con el fin de detectar posibles reacciones alérgicas. Por su parte, el grupo control estuvo conformado por pacientes con COVID-19, internados también en el Hospital de Clínicas, con tratamiento convencional, según protocolo vigente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay.

El muestreo fue aleatorio simple. Los pacientes fueron aleatorizados a razón de 1:1 para formar parte del grupo experimental o el grupo control.

Criterios de inclusión, exclusión y de selección

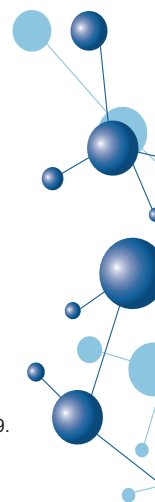
La tabla 1 presenta los criterios de inclusión y exclusión de los participantes y lo de selección de los donantes de plasma.

Reclutamiento y variables

Se obtuvo la autorización correspondiente de las instancias institucionales pertinentes para llevar a cabo el estudio. Los investigadores se dirigieron a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos y a la Sala de Contingencia del Hospital de Clínicas para verificar los criterios de inclusión, presentar el proyecto y solicitar el consentimiento informado de los pacientes o de los familiares involucrados. Cada paciente contó con una

Tabla 1. Criterios de inclusión, exclusión y de selección.

Participantes	Donantes de plasma
<p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rango de edad entre 18 y 85 años, de ambos sexos. • Pacientes internados en el Hospital de Clínicas, con confirmación de COVID-19 mediante RT-PCR para SARS-CoV-2. • Obtención de consentimiento firmado por parte del paciente o su tutor legal para la aplicación de esta terapia. <p>Criterios de exclusión*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuos con historia clínica de hipersensibilidad o alergia confirmada a componentes de hemoderivados o inmunoglobulinas. • Pacientes que hayan recibido vacunas o que estén participando en otro ensayo clínico de tratamiento para COVID-19 con anticuerpos monoclonales. 	<p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participación voluntaria y sin compensación económica, sujeta a firma del consentimiento informado. • Confirmación previa de infección por COVID-19 mediante pruebas de laboratorio. • Presencia de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en el suero, identificados mediante el método de electroquimioluminiscencia. La tasa de seroconversión para anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 debió superar el 99% después de 14 días desde la infección viral. • Niveles elevados de anticuerpos, excediendo los 3 UI (con un punto de corte de 1.6 UI). • Evaluación médica previa a la donación de plasma. • Adherencia a los criterios de elegibilidad de donantes establecidos por las autoridades sanitarias del país. • Posibilidad de donación para individuos recuperados de COVID-19 después de haber transcurrido al menos 28 días desde el inicio de la enfermedad. • Ausencia de síntomas durante 14 días previos a la donación. • Ausencia de historial de transfusiones. • En el caso de donantes femeninas: ausencia de antecedentes de gestación o abortos, así como ausencia de anticuerpos anti HLA/HPA/HNA.
<p>*No se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento con antivirales, como favipiravir o remdesivir.</p>	



ficha clínica hospitalaria que incluyó datos clínicos, de laboratorio y radiológicos, los cuales fueron documentados por investigadores, colaboradores, médicos intensivistas y personal de enfermería. La toma de signos vitales fue realizada por el personal de enfermería, y los análisis de laboratorio de rutina se llevaron a cabo diariamente en el Laboratorio Central del Hospital de Clínicas. Estos datos fueron registrados en la ficha clínica de cada paciente.

Para el procesamiento del plasma del donante se realizaron pruebas para determinar los grupos sanguíneos ABO y Rh, Coombs indirecto, así como estudios serológicos no reactivos/negativos para HBV, HCV, VIH, T. Cruzi, HTLV-I y sífilis (utilizando métodos como ELISA, QL, CMIA). El plasma se mantuvo a una temperatura de -20°C o inferior en equipos específicos y separados de otros productos para transfusiones, asegurando su congelación durante el transporte. Se etiquetó como producto exclusivo para COVID-19, indicando los estudios realizados y la presencia de anticuerpos IgG-antiSARS-CoV-2, específicamente destinado para fines de investigación. Asimismo, se mantuvo un registro preciso de la trazabilidad entre donantes y receptores (10).

Las variables independientes estudiadas fueron: edad (en años cumplidos), sexo (masculino, femenino), procedencia (Asunción/Central, interior), comorbilidades (múltiples opciones), clasificación de COVID-19 según gravedad (leve, moderada, grave o crítica), área de internación (Unidad de Cuidados Intensivos, Sala de Contingencia), promedio de días de internación, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (sí, no), promedio de días con asistencia respiratoria mecánica, complicaciones (sí, no). Por su parte, la variable dependiente fue el desenlace clínico de los pacientes (alta u óbito).

Tamaño de la muestra

Con base en la investigación de Soo et al. (11), que informó que 70 % de los pacientes con SARS que recibieron tratamiento con plasma convaleciente presentaron mejoría clínica (y 30 % presentaron mala evolución), tomando en consideración una *odds ratio* a detectar de 2, un nivel de confianza de 95 %, una potencia de 0,80, $\alpha=0,05$ (bilateral) y $\beta=0,20$, el tamaño de muestra quedó establecido en 28 pacientes como mínimo para cada grupo (12).

Análisis y gestión de datos

Los datos fueron cargados en una planilla de cálculo para luego ser procesados con el paquete estadístico SPSS versión 29. Todas las variables se resumieron con estadística descriptiva. Se llevó a cabo la comparación de grupos entre variables cualitativas dependientes e independientes mediante

la construcción de tablas de contingencia, utilizando la prueba de chi-cuadrado y el cálculo de *odds ratio*. Se consideró un valor de $p<0,05$ como indicativo de significancia en todos los análisis realizados.

Asuntos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (Paraguay). Los datos fueron tratados con confidencialidad, igualdad y justicia, respetando los principios de Helsinki.

RESULTADOS

Se incluyó en la investigación a 124 pacientes que fueron aleatorizados a razón 1:1, resultando 62 pacientes en el grupo experimental y 62 en el grupo control. La mediana de edad de los pacientes del grupo experimental fue 59 años y 51,6 % eran hombres. La mediana de edad de los pacientes en el grupo control fue de 57 años y 54,8 % eran hombres. En cuanto a la procedencia, la mayoría de los pacientes procedía del interior del país (61,2 % del grupo experimental y 53,2 % del grupo control).

La mayoría de los pacientes de ambos grupos fueron diagnosticados con COVID-19 crítico (51,6 % en el grupo experimental, 45,1 % en el grupo control). Asimismo, tanto en el grupo experimental como en el control, la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (67,7 % en ambos grupos). La tabla 2 presenta en detalle todas estas características.

El promedio de días de internación de los pacientes del grupo experimental fue de $15,5 \pm 7,0$ días, mientras que el del grupo control fue de $15,42 \pm 5,0$ días. En el grupo experimental, 51,6 % pacientes requirieron de ARM (promedio= $6,94 \pm 9,5$ días). Por su parte, 30,6% pacientes del grupo control fueron intubados (promedio= $4,4 \pm 7,0$)

En el grupo control, 20,9 % de los pacientes presentó complicaciones pulmonares e infecciosas, mientras que 33,8 % de los pacientes del grupo experimental desarrollaron complicaciones pulmonares, infecciosas, renales y cardiovasculares. Lo anterior no fue estadísticamente significativo ($p= 0,107$ y $= 0,259$).

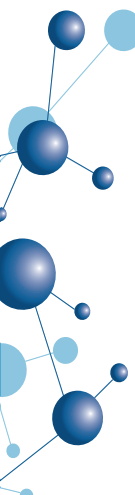


Tabla 2. Características de los pacientes (N=124).

Variable	Grupo control (n=62)	Grupo experimental (n=62)
Edad en años – mediana (RIQ)	57 (42-70)	59 (49-65)
Sexo – n (%)		
Hombre	34 (54,8)	32 (51,6)
Mujer	28 (45,2)	30 (48,4)
Procedencia – n (%)		
Asunción/Central	29 (46,7)	24 (38,7)
Interior	33 (53,2)	38 (61,2)
COVID-19 – n (%)		
Moderado	19 (30,6)	19 (30,6)
Grave	15 (24,2)	11 (17,7)
Crítico	28 (45,1)	32 (51,6)
Comorbilidades – n (%)		
Hipertensión arterial	42 (67,7)	42 (67,7)
Diabetes mellitus	28 (45,1)	24 (38,7)
Obesidad	12 (19,3)	16 (25,8)
Área de internación – n (%)		
Unidad de Cuidados Intensivos	28 (45,2)	23 (37,0)
Sala de Contingencia	34 (54,8)	39 (63,0)

*n=frecuencia absoluta.
 %=frecuencia porcentual.
 RIQ=Rango intercuartílico.*

Tabla 3. Desenlace de los pacientes incluidos en el estudio (N=124).

Desenlace	Grupo control (n=62)		Grupo experimental (n=62)		OR	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Alta	46	74,2	42	67,7	1,3	0,6-2,9	0,429
Óbito	16	25,8	20	32,3			

*n=frecuencia absoluta.
 %=frecuencia porcentual.*

Con respecto al desenlace, y como resultado primario de esta investigación, la mortalidad global en el grupo control fue de 25,8 % y la del grupo experimental fue de 32,3 %. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la administración del plasma convaleciente y el desenlace clínico [$p=0,277$ IC 95% OR=1.3 (0,6-2,9)] (Tabla 3).

DISCUSIÓN

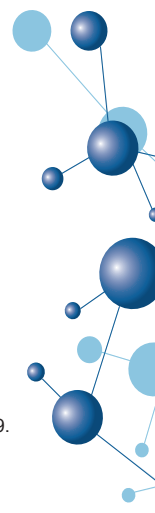
Los resultados de este ensayo clínico, que evaluó el uso de plasma convaleciente como terapia para pacientes hospitalizados con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos y Sala de Contingencia del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay, no revelaron un beneficio clínico significativo en comparación con el tratamiento convencional. Estos hallazgos difieren de investigaciones previas no aleatorizadas que mostraron mejorías en la evolución clínica en

pacientes críticos tratados con plasma convaleciente (13), por lo que estos resultados deben tomarse con cautela y requieren de más investigación.

Se evidenció una similitud en los resultados con otro ensayo clínico aleatorizado en pacientes con COVID-19 moderado, en el cual no se encontraron ventajas en el desenlace clínico o mortalidad a los 30 días. Sin embargo, se reconoció la presencia de limitaciones como la baja concentración de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y el muestreo abierto en dicho estudio (14).

En otro ensayo clínico aleatorizado, aunque abierto, el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 grave no demostró diferencias significativas en la evolución clínica al día 28 en comparación con el placebo (15).

En un estudio realizado en Argentina, se utilizó plasma



convaleciente con altos títulos de anticuerpos en adultos mayores con COVID-19. Este estudio sugirió que la administración temprana de plasma dentro de las 72 horas posteriores al diagnóstico podría disminuir ligeramente la progresión de la enfermedad (16). Sin embargo, este último ensayo presentó limitaciones que deben destacarse (17). En primer lugar, su criterio de valoración primario, “enfermedad grave”, podría no reflejar con exactitud resultados cruciales como la mortalidad o la ventilación mecánica. Este criterio de valoración se basa en variables con una variabilidad considerable a corto plazo, lo que lo hace susceptible de sesgo en la medición de los resultados, sobre todo teniendo en cuenta que el equipo que administraba el tratamiento conocía las asignaciones, pues no era cegado. Algunas de estas limitaciones también se aplican a nuestro estudio. Por tanto, para garantizar la exactitud científica, son necesarios ensayos más amplios centrados en resultados críticos para confirmar o refutar estos hallazgos iniciales.

Como conclusión, destacamos la ausencia de diferencias significativas en el desenlace clínico entre los pacientes tratados con plasma convaleciente con altos niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y aquellos que recibieron tratamiento convencional. A pesar de estos resultados, la contribución de esta investigación radica en la generación de evidencia que puede ser relevante para futuros brotes epidémicos, explorando el potencial de la inmunoterapia pasiva en distintas poblaciones con variadas características clínicas. Además, subraya la importancia de promover y difundir la investigación científica y tecnológica para respaldar las políticas nacionales de salud, enfatizando la necesidad de una colaboración coordinada para acelerar el avance de la investigación en prevención, mitigación, diagnóstico y manejo de epidemias.

REFERENCIAS

1. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq106>.
2. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545-1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.
3. Franchini M, Liumbruno GM. Convalescent plasma for the treatment of severe COVID-19. *Biologics*. 2021;15:31-38. <https://doi.org/10.2147/BTT.S272063>.
4. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020;26(11):1708-1713. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1088-9>.
5. Pappa V, Bouchla A, Terpos E, Thomopoulos TP, Rosati M, Stellas D, et al. A phase II study on the use of convalescent plasma for the treatment of severe COVID-19- a propensity score-matched control analysis. *Microorganisms*. 2021 Apr 11;9(4):806. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040806>.

6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>.
7. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599-609. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139>.
8. XinhuaNet. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy [Internet]. 28 de febrero de 2020 [Consultado 5 de octubre de 2023]. Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm
9. Torales J, Barrios I. Diseño de investigaciones: algoritmo de clasificación y características esenciales. *Med clín soc*. 2023;7(3):210-235. <https://doi.org/10.52379/mcs.v7i3.349>.
10. Ministerio de Sanidad de España-Comité Científico para la Seguridad Transfusional. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19 [Internet]. 15 de abril de 2020 [Consultado 5 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf
11. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x>.
12. Hulley SH, Cumming SR. Diseño de la investigación científica. Madrid: Harcourt Brace; 1997.
13. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.
14. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020;371:m3939. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>. Erratum in: *BMJ*. 2020;371:m4232.
15. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):460-470. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>. Erratum in: *JAMA*. 2020;324(5):519.
16. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>.
17. Ragusa M, Tortosa F, Izcoovich A. Plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021;384(25):e104. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104747>.